

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Yusuf KAPANCI

**LYMPHOME MALIN DEVELOPPE SUR UN TERRAIN
DE LYMPHADENITE SYPHILITIQUE
A PROPOS DE DEUX CAS**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Eglal ZAKLAMA

du

Caire (Egypte)

Thèse No 3633

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Yusuf KAPANCI

**LYMPHOME MALIN DEVELOPPE SUR UN TERRAIN
DE LYMPHADENITE SYPHILITIQUE
A PROPOS DE DEUX CAS**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Eglal ZAKLAMA

du

Caire (Egypte)

Thèse No 3633

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Yusuf Kapanci, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre une opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 26 octobre 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3633



A mon maître, le professeur Yusuf Kapanci, j'exprime mes sentiments de profonde gratitude pour la bienveillance avec laquelle il a dirigé ce travail et lui témoigne ma reconnaissance pour tout ce qu'il m'a appris en pathologie.

A Monsieur le professeur Pierre Vassali, j'adresse mes remerciements pour son aide précieuse.

Je remercie chaleureusement Madame Claire-Lyse de Marignac et Monsieur Denis Rondez, qui se sont chargés de la dactylographie de ces pages, ainsi que Messieurs Jean-Claude Rumbeli et Etienne Denking, qui ont exécuté les clichés microscopiques.

A MA MERE

A PIERRE

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	1
CAS PERSONNELS	2
Cas no 1	2
Cas no 2	6
DISCUSSION	11
RESUME	15
BIBLIOGRAPHIE	17
FIGURES	20



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545927_0022

INTRODUCTION

L'apparition de lymphadénopathies chez un sujet atteint de syphilis secondaire peut poser des problèmes de diagnostic différentiel difficiles. En effet, de tels ganglions peuvent évoquer cliniquement une atteinte ganglionnaire maligne et même la biopsie, dans certains cas, peut suggérer un lymphome. Bergstrom (1) cite le cas d'un patient où l'examen clinique faisait penser à un lymphome et les lymphographies avaient montré de grosses adénopathies rétro-péritonéales. L'examen histologique, seul, avait permis de poser le diagnostic d'une lymphadénite syphilitique. Par contre, dans les deux cas rapportés par Evans (2), aussi bien les données cliniques qu'histologiques suggéraient un lymphome malin nodulaire. Seule la mise en évidence de tréponèmes sur les coupes histologiques a permis de poser le diagnostic définitif de lymphadénite luétique. Ces deux observations démontrant les difficultés que l'on peut rencontrer dans le diagnostic différentiel de lymphadénite syphilitique et de lymphome, on peut ajouter les observations de Harstock (3), Turner (4) et coll. Les observations de Turner (4) méritent une attention particulière, car cet auteur rapporte 26 cas de lymphadénite syphilitique dont le diagnostic clinique a été posé au microscope à fond noir et dont l'image histologique a été confondue avec un lymphome giganto-folliculaire.

Le but de notre travail est d'exposer deux cas de lymphome malin développé en cours d'évolution d'une syphilis et de discuter la relation éventuelle entre les lésions que provoque le tréponème dans les ganglions et le développement ultérieur d'un lymphome sur un terrain de lymphadénite syphilitique.

CAS PERSONNELS

Cas no 1

A.S., âgé de 45 ans, employé de commerce.

En novembre 1974, à la suite d'une lésion cutanée, on diagnostique une syphilis secondaire; le BW est fortement positif, le VDRL positif à 1/32 et le Pallida fortement positif. Traité par deux cures consécutives de bismuth et de pénicilline avec succès (novembre et janvier). A cette époque, les ganglions occipitaux ont régressé sous traitement.

Depuis avril 1975, état sub-fébrile, adénopathies douloureuses latéro-cervicales droites et axillaires droites, petite splénomégalie. Une fistule anale évoque une lésion luétique. Les tests de laboratoire montrent une VS normale, un test de Bang positif à 1/160; sérologie pour la luës (Meinicke, cardiolipine, Pallida) douteuse; FTA légèrement positive, Nelson négatif. La fièvre de Bang est traitée par vibramycine et streptomycine. Pendant cet épisode, on procède à une biopsie ganglionnaire de la région claviculaire (biopsie T 7884/75 du 28.5.1975). Le ganglion mesure 2 x 1 x 0,8 cm, il est de couleur blanchâtre avec un foyer hémorragique de 1 cm de diamètre.

Au microscope, on trouve une lymphadénite nécrosante (*fig 1*) et granulomateuse (*fig 2*) avec très importante hyperplasie lymphatique, qui pose un diagnostic différentiel avec une lymphadénopathie immunoblastique. En faveur de ce dernier diagnostic, on note :

- 1) l'effacement de la structure ganglionnaire associée à une prolifération de lymphocytes à grand noyau non encoché à cytoplasme peu abondant et basophile;
- 2) l'imprégnation argentique, qui démontre une prolifération vasculaire;
- 3) les dépôts anhistes.

Toutefois, la présence d'une vasculite (*fig 3*) importante dans la capsule, de granulomes histiocytaires avec de rares cellules géantes (*fig 2*) localisées dans le tissu périganglionnaire et dans la capsule, la présence de

phlébites et l'augmentation de la plasmocytose nous ont conduit à penser que la cause la plus probable de la lymphadénite est une atteinte syphilitique traitée avec nécrose ganglionnaire (*fig 1*). On pose le diagnostic de lymphadénite nécrosante et granulomateuse sur une atteinte syphilitique traitée avec une forte réaction immunologique.

Première hospitalisation du 14.7.1975 au 25.7.1975. Ce séjour est motivé par la récurrence de la symptomatologie de la maladie de Bang. Repositivisation de la séro-agglutination à 1/160 et apparition d'adénopathies latéro-cervicales dures. L'examen clinique montre des adénopathies latéro-cervicales droites et axillaires droites, fermes, très douloureuses, mobiles, une hépatomégalie et une discrète splénomégalie. Le reste du status est sans particularité.

Examens complémentaires : Immunoélectrophorèse : augmentation des IgG, baisse des IgA. Lymphopénie avec diminution du nombre des lymphocytes B et T. Test de Coombs direct et indirect négatif. Réaction de Bang positive à 1/200. Toxoplasmose positive à 1/20. BW et VDRL négatifs.

Deuxième biopsie ganglionnaire (T 10.478/75 du 16.7.1975). Structure ganglionnaire pratiquement effacée. Quelques foyers de nécrose entourés de cellules épithélioïdes, localisés au niveau du sinus marginal du ganglion. L'essentiel de la pathologie de ce ganglion est constitué par la prolifération des immunoblastes (*fig 4*) : cellules volumineuses, noyaux ronds, nucléoles bien visibles, substance chromatinienne claire et cytoplasme basophile. On trouve en plus quelques lymphocytes à noyau échancre, de rares plasmocytes, quelques dépôts anhistes et une prolifération vasculaire. L'infiltration du tissu périganglionnaire par des plasmocytes qui ont le caractère d'une infiltration inflammatoire de type péri-adénite plutôt que tumoral. Cette histologie parle en faveur d'une lymphadénopathie immunoblastique, mais la présence d'images de foyers de nécrose est difficile à intégrer dans le contexte classique de la lymphadénopathie immunoblastique et vu le diagnostic des biopsies précédentes. A la base de ces images histologiques, on peut suggérer que la stimulation immunologique excessive de ces ganglions syphilitiques est à l'origine de la

forte prolifération des immunoblastes. On pose le diagnostic de la lymphadénopathie angio-immunoblastique. La biopsie hépatique ne montre pas de granulomes, mais une hépatite réactionnelle.

L'évolution clinique est marquée par des poussées thermiques à plus de 40° C, accompagnées de frissons, durant toute l'hospitalisation et par la séropositivité des agglutinations pour la brucellose qui ont nécessité l'instauration d'un nouveau traitement à la vibramycine et à la streptomycine, ce qui a corrigé la fièvre. Le patient quitte le service; il sera suivi par son médecin-traitant.

Deuxième hospitalisation. Ce séjour est motivé par un nouvel état fébrile, une asthénie et une augmentation de la taille des adénopathies cervicales et axillaires droites et par l'apparition d'une splénomégalie. Le reste de l'examen est sans particularité.

Examens complémentaires : Hémogramme : 3.500 globules blancs/mm³, répartition normale. Aspect stimulé des lymphocytes, mais sans lymphocytose nette. Le reste des examens complémentaires est identique à ceux du premier séjour, sauf que la sérologie virale parle en faveur d'une infection récente. Les titres pour Influenza A et B, oreillons et cytomégalo virus sont élevés. Les tests de sérologie pour la syphilis montrent un FTAT positif (test à l'immunofluorescence mettant en évidence des anticorps antitreponémiques). La biopsie de la moelle osseuse iliaque des deux côtés est normale.

La troisième biopsie ganglionnaire (T 13.006/75) montre une lymphadénopathie angio-immunoblastique évoluant en sarcome immunoblastique. Dans ce ganglion, on voit un petit foyer de dépassement capsulaire par infiltration cellulaire (*fig 5*). Il y a une homogénéisation de l'infiltration; c'est à cet endroit qu'on voit le plus de mitoses.

- 1) Prolifération de grosses cellules à nucléoles bien visibles, à cytoplasme basophile, qualifiées d'immunoblastes (*fig 6*). Atypies cellulaires avec de nombreuses mitoses, nombreux plasmocytes, cellules plasmocytoïdes.
- 2) Prolifération vasculaire nette.
- 3) Présence de quelques dépôts de substance anhiste et augmentation focale des fibres de réticuline.

A l'immunofluorescence, la suspension cellulaire montre que plus de 80 % des cellules immunoblastiques ont des immunoglobulines de surface (*fig 7*) de type IgG; les cellules ayant des IgM sont rares; il y a quelques cellules à IgA.

Le patient quitte l'hôpital avec prescription de cinq cures d'Oncovan, Endoxan et prednisone.

Troisième hospitalisation du 10.3.1976 au 25.3.1976. Réhospitalisation pour état fébrile à 39⁰ C, toux non productive, adénopathies toujours présentes et douloureuses.

Examens complémentaires. Les résultats sont identiques à ceux du séjour précédent, sauf qu'à l'immunoélectrophorèse, les IgA et les IgM sont normales et les IgG augmentées. La radiographie du thorax montre un élargissement du médiastin, la lymphographie des lésions ganglionnaires marginales des ganglions du groupe iliaque externe bilatérale, ainsi que du groupe rétro-cave et para-aortique à la hauteur de L4-L5, pouvant être mises en rapport soit avec des métastases, soit avec des lésions post-radiothérapiques ou chimio-thérapiques. La biopsie à l'aiguille du ganglion latéro-cervical gauche confirme la présence de cellules sarcomateuses.

On instaure un traitement d'adriamycine 50 mg i.v., 130 mg de CCNU per os, 15 mg de bléomycine par jour pendant 5 jours et décarbazine 190 mg/jour pendant 5 jours. Le patient quitte le service afébrile et en bon état général.

Quatrième et dernière hospitalisation du 9.4.1976 au 7.5.1976, date de son décès. Depuis le 6.4., péjoration de la toux, expectorations blanchâtres abondantes, dyspnée, asthénie, fébrile à 39,5⁰, perte d'appétit, ictère apparaissant le 12.4., puis augmentation de volume des ganglions qui sont douloureux. Apparition d'un paquet ganglionnaire palpable à la base du cou. On conclut à une récurrence précoce d'un sarcome immunoblastique après deux cures de chimiothérapie. Apparition d'une lymphangite pulmonaire. Une cholangiographie rétrograde montre une obstruction des voies biliaires sur compression probable. Le patient reçoit une radiothérapie conventionnelle de 900 rads en deux champs antérieurs sur l'abdomen du 28.4 au 5.5,

qui entraîne une nette régression de l'ictère, puis une deuxième dose de 600 rads en un champ direct sur la partie supérieure du médiastin. Il existe un foyer de bronchopneumonie de la base droite avec un épanchement dont l'aspect est éventuellement compatible avec un mycoplasme. Le scan hépatique montre une hépatosplénomégalie; il existe une captation splénique anormale. Pénalisation brusque de l'état général. Le patient devient dyspnéique, cyanosé, tachypnéique et il décède après 18 mois d'évolution de sa maladie.

Autopsie 419/76. Diagnostic anatomique final : lymphome malin de type sarcome immunoblastique.

1. Récidive et extension latéro-cervicale droite massive (taille 14 x 10 x 6 cm) avec métastatisation ganglionnaire para-aortique (thorax et abdomen), inter-trachéobronchique, hilare pulmonaire bilatérale, hilare hépatique (compression des voies biliaires), mésentérique.
2. Métastatisation microscopique et réhabitation partielle de la moelle fémorale. Hépatomégalie (poids 2150 g) et splénomégalie (poids 500 g), sans infiltration, sans aspect nodulaire.
3. Métastases parenchymateuses micronodulaires pulmonaires. Lymphangite sous-pleurale. Epanchement pleural bilatéral (environ 1 litre). Métastases cardiaques (sous-endocardiques du ventricule et de l'oreillette droits), hépatiques (rares), iléale (un micronodule observé). Infiltration micronodulaire de la peau (creux axillaires droit et gauche).

Corrélation entre les données cliniques et l'autopsie. Confirmation du lymphome malin de type sarcome immunoblastique avec récurrence, extension ganglionnaire et métastatisations parenchymateuses nombreuses. Il est intéressant de révéler que l'aspect histologique après traitement correspond à celui d'un lymphome indifférencié avec de nombreuses mitoses, mais surtout beaucoup de cellules multinucléées. Cet aspect peut évoquer une histiocytose maligne.

Cas no 2

M.B., âgé de 57 ans. Dans ses antécédents, on relève une syphilis en 1944, traitée avec succès, et une blennorrhagie en 1960, traitée par pénicilline.

La première biopsie d'un nodule cutané de l'avant-bras, faite le 2.3.1976 en Dermatologie, est très suspecte d'un processus malin compatible avec un sarcome immunoblastique.

Première hospitalisation du 19.3.1974 au 25.3.1974 en chirurgie. Le patient est admis en chirurgie pour une cure de hernie inguinale droite. Les tests sérologiques pour la syphilis montrent un BW négatif, un Pallida fortement positif, un VDRL positif à 1/1. Les examens cliniques et paracliniques sont sans particularité.

Deuxième hospitalisation du 21.1.1976 au 12.4.1976 dans le service de neurologie, motivée par un traumatisme crânien et un état somnolent consécutifs à une chute due à la prise d'éthyle. Au status d'entrée, patient afébrile. Pas d'adénopathies palpables. Status neurologique : anisocorie par mydriase relative à gauche, sans signe d'Argyll-Robertson, paralysie du VII N.C. droit de type central, hémiparésie droite avec Babinski droit et abolition de la pallesthésie jusqu'au sternum. La sérologie sanguine montre un Pallida fortement positif, un VDRL positif à 1/1 et un Kolmer positif à 1/2. Evolution : sur le plan neurologique, abolition des réflexes cutanés abdominaux, patellaires et achilléens, abolition de la sensibilité profonde. L'apparition d'un syndrome méningé motive plusieurs ponctions lombaires :

	30.1.	18.2.	8.3.	5.4.
Globules blancs	65/3	31/3	268/3	45/3
Lymphocytes	96 %	99 %	97 %	99 %
Protéines	0,56	0,62	0,57	0,52

Le patient reçoit un traitement de pénicilline pendant 4 semaines. La sérologie du LCR montre un BW négatif, mais un VDRL extrêmement positif. Au cours du séjour, le patient présente une éruption cutanée mise en rapport avec une allergie à l'aspirine (le test de rosette est positif pour l'aspirine); quelques jours plus tard, apparition de nodules sous-cutanés de l'avant-bras gauche et d'adénopathies axillaires et inguinales bilatérales. Une lymphographie démontre une nette invasion du système lymphatique à partir des chaînes iliaques des deux côtés, y compris les régions lombaires et para-aortiques.

Deuxième biopsie T 3691/76 du 10.3.1976. Il s'agit d'une biopsie du ganglion axillaire gauche et d'un nodule intradermique. Nodule intra-dermique : macroscopiquement, prélèvement de 1,6 x 0,8 x 0,3 cm, de consistance moyennement ferme; à la section, tissu homogène, pâle et grisâtre. Microscopie : mélange de cellules à noyaux lobulés, à gros nucléoles, par places en forme de gouttes; cytoplasme très abondant, parfois basophile, avec des plasmocytes très nombreux et des polynucléaires. Ces cellules ressemblent à des immunoblastes malin (*fig 8*). Le diagnostic est un lymphome malin immunoblastique. Ganglion : prélèvement de 1 x 1 x 0,6 cm. Sur la tranche de section, il y a de larges plages jaunâtres, d'aspect nécrotique, dans un tissu pâle, grisâtre, homogène. L'histologie montre une grosse hyperplasie folliculaire type lymphadénite syphilitique avec des follicules germinatifs très actifs, à bord flou. Il y a également une prolifération des immunoblastes, mais plutôt de type réactionnel, et une plasmocytose.

Troisième biopsie T 4395/76 du 23.3.1976 On pratique une nouvelle biopsie du ganglion axillaire droit et du nodule sous-cutané du bras droit qui démontre une grosse hyperplasie folliculaire de type lymphadénite syphilitique avec plasmocytose, mais pas de cellules atypiques. Il y a de rares immunoblastes d'aspect réactionnel. Le frottis du ganglion ramène surtout des plasmocytes. A l'immunofluorescence sur cytocentrifugation, on voit que la plupart des plasmocytes contiennent des IgG; il y a de rares plasmocytes IgA et quelques IgM. D'autre part, on trouve plusieurs cellules volumineuses, blastiques, renfermant des immunoglobulines. En suspension cellulaire, on constate que la population cellulaire est polyclonale. En effet, à peu près 60 % des cellules ont des immunoglobulines de surface : IgG environ 30 %, IgA et IgM environ 30 %. On conclut que l'aspect histologique du nodule sous-cutané, ainsi que des ganglions axillaires, témoigne en faveur d'un processus réactif non tumoral. La typisation des lymphocytes sanguins montre une répartition normale des lymphocytes B et T. Au cours de son séjour en neurologie, le patient a tout d'abord perdu 7 kg en 3 semaines. Puis sont apparus de nouveaux nodules sous-cutanés, en particulier sur la cuisse gauche. Le malade est transféré de neurologie

en chirurgie pour une cure de récurrence de hernie inguinale droite; il quitte le service avec le diagnostic clinique d'hémi-parésie droite, méningite lymphocytaire d'origine luétique (car les lymphocytes sont normaux et différents de ceux que l'on trouve dans le ganglion), hyperplasie lymphoïde folliculaire et suspicion de lymphome malin immunoblastique.

Hospitalisation en chirurgie du 12.4.1976 au 21.4.1976. Le patient est apyrétique et présente de nombreux nodules sous-cutanés de l'avant-bras gauche et des adénopathies axillaires et inguinales des deux côtés. Per-opératoire, prélèvement d'un ganglion iliaque gauche et d'un nodule sous-cutané.

Quatrième biopsie T 5590/76 du 14.4.1976. La biopsie (*fig 9*) du nodule sous-cutané montre à l'histologie que la structure ganglionnaire est effacée et présente un aspect lobulé, très polymorphe, comprenant des cellules lymphoïdes malignes, beaucoup de polynucléaires éosinophiles et de petits nids d'histiocytes. La grande majorité des cellules lymphoïdes malignes a des noyaux irréguliers, à cytoplasme basophile, à nucléoles volumineux, parfois en goutte. Il y a des cellules binucléées qui ressemblent parfois à des cellules de Sternberg. L'éosinophilie est par endroits très manifeste, avec formation de micro-abcès éosinophiles. Il n'y a pas de proliférations vasculaires, ni de dépôts anhistes. Une discrète fibrose, en certains endroits annulaires, est visible. A l'immunofluorescence, on voit qu'un certain nombre de cellules lymphoïdes ont des immunoglobulines de surface et que d'autres n'en ont pas; en particulier, certaines des grosses cellules sont négatives à la coloration avec Ig total; il en est de même pour quelques petits lymphocytes. Les immunoglobulines de surface ont une distribution polyclonale. Devant cette image histologique, plusieurs diagnostics différentiels sont évoqués : Hodgkin atypique, lymphome malin inclassable, lymphome immunoblastique.

Le patient est suivi par la Polyclinique d'Onco-hématologie dès le mois de mai 1976. Il est traité par Oncovan, prednisone, Endoxan. On constate une réponse immédiate au traitement avec disparition presque complète des

adénopathies, ainsi qu'une rechute à bref délai entre les cures. Apparition de ganglions cervicaux droits, axillaires droits, inguinaux gauches; nodules cruraux au niveau des fesses.

Séjour à la Clinique de Montana du 15.11.1976 au 12.2.1977. Pendant tout le séjour, le patient présente un état fébrile inexpliqué avec des accès allant jusqu'à 40° C, suivis de rémission. Les hémocultures, l'uricuture et la virologie sont restées négatives. Apparition d'une anémie hémolytique avec Hb à 7,5 g/l malgré les nombreuses transfusions, avec présence de 205 % de réticulocytes. Apparition d'une opacité pulmonaire basale gauche; la bronchoscopie est sans particularité. L'aspiration bronchique est négative. Un traitement de Keflex amène une régression de cette opacité, dont la nature demeure incertaine. Apparition d'une adénoptahie médiastinale droite, ainsi que d'une hépatospénomégalie. Pendant son séjour, on constate un VDRL positif. Au vu de cet état, le patient est transféré à l'Hôpital Cantonal de Genève, où il séjourne du 15.2.1977 au 2.4. 1977, date de son décès.

Examens complémentaires. Ponction-biopsie de la moelle : probable atteinte médullaire d'un lymphome inclassable. Bronchogramme aérique : infiltration lymphomateuse de la base gauche.

Pendant tout son séjour, le patient reste hautement fébrile, avec une anémie hémolytique, un test de Coombs négatif (direct et indirect). Il présente, en outre, des adénopathies multiples, une hépatosplénomégalie, un épanchement pleural des deux côtés, stérile; il s'agit d'épanchement tumoral, mais sans infiltration cellulaire.

Le patient reçoit un traitement de Premustine, associé à de la prednisone 50 mg et du Leukéran 50 mg. Dès le 10.3, on note qu'il n'y a pas, cliniquement ni radiologiquement, de réponse et on arrête tout traitement.

L'immunoélectrophorèse démontre pour sa part des IgG fortement augmentées, des IgA également augmentées et des IgM normales. La virologie reste négative, sauf pour une cytomégalie positive à 1/160. Un brossage bronchique montre des aspergilli fumigati. L'état du patient empire. Il décède une année après le début clinique de son affection.

Autopsie 277/77. Diagnostic anatomique :

1. Lymphome malin avec envahissement de toutes les aires ganglionnaires examinées (ganglions axillaires bilatéraux, latéro-cervicaux droits, médiastinaux et péribronchiques des deux côtés, hilaires hépatiques, de tout le mésentère, péri-aortiques du petit bassin et des plis inguinaux). Infiltration massive par la tumeur des deux poumons, avec aspect plus marqué de l'infiltration de la base gauche, avec oedème et stase pulmonaires modérés (poumon droit 860 g, poumon gauche 685 g). Epanchements pleuraux de liquide jaune citrin trouble. Infiltration hépato-splénique. Infiltration rénale bilatérale. Infiltration diffuse et massive de toute la colonne vertébrale.
2. Cardiomégalie avec dilatation globale et discrète hypertrophie ventriculaire gauche.

L'examen histologique des ganglions démontre qu'il existe une infiltration débordant largement de la capsule et s'étendant dans la graisse périganglionnaire. Il y a une déplétion lymphocytaire avec de larges plages de fibrose. Présence de cellules lymphoïdes malignes à noyau irrégulier, à cytoplasme basophile, à nucléoles volumineux, parfois en goutte (*fig 10*). Par ailleurs, on trouve quelques éosinophiles sur certains de ces ganglions; au sens même de la sclérose, il y a des foyers de nécrose. La rate, le foie, les reins présentent des infiltrations diffuses comparables à celles des ganglions. Le poumon montre des infiltrations lymphomateuses denses, prédominant à la base pulmonaire des deux côtés.

DISCUSSION

Les deux cas présentés sont atteints d'une syphilis. Tous les deux développent un lymphome malin avec atteinte étendue du système lymphohématopoïétique et métastases dans différents parenchymes. Dans le cas 1, le début de l'atteinte ganglionnaire coïncide avec une infection brucellaire et, au cours de l'évolution, on note des affections virales avec des tests sérologiques positifs. Dans le second cas, l'apparition de nodules sous-cutanés lymphomateux survient également à la suite d'une af-

fection intercurrente, soit d'une méningite associée à une toxicodermie médicamenteuse.

Le lymphome malin du cas 1 correspond certainement à un lymphome malin immunoblastique selon la classification de Kiel (5), ou sarcome immunoblastique selon Lukes (6). Dans les classifications antérieures, cette tumeur aurait été étiquetée de lymphome malin à grandes cellules lymphoïdes (7), de lymphome malin à lymphocytes peu différenciés ou éventuellement de lymphome histiocytaire (8). Le lymphome du cas 2 montre à l'autopsie certaines ressemblances histologiques avec une maladie de Hodgkin. Toutefois, dans la biopsie sous-cutanée initiale, l'aspect est semblable à la néoplasie du cas 1 et, de plus, ni l'évolution clinique, ni la localisation des lésions ne sont compatibles avec le diagnostic de maladie de Hodgkin. Il est concevable que, dans ce cas, le traitement antimitotique soit responsable de l'apparition de cellules très atypiques polyploïdes et multinucléées simulant des cellules de Sternberg (7, 8, 9, 10). En effet, dans toutes les classifications des lymphomes, un certain nombre de cas restent inclassables; le traitement anti-mitotique est souvent incriminé pour expliquer les changements cytologiques et l'apparition de formes multinucléées (6, 8, 11). Relevons à cet effet que, sur les coupes d'autopsie du premier cas, quelques cellules binucléées ressemblant à des cellules de Sternberg sont également présentes. Il est donc permis de conclure que, dans les deux cas, nous sommes en présence de lymphomes non hodgkiniens : un lymphome malin immunoblastique classique dans le cas 1 et un lymphome inclassable, probablement aussi de type immunoblastique, dans le cas 2.

Au cours de ces dernières années, plusieurs nouvelles classifications de lymphomes sont proposées (5, 6, 7, 8, 9, 10). Ces classifications tiennent compte des caractères immunologiques des cellules et essayent de mieux intégrer les observations morphologiques aux constatations cliniques et biologiques (12). Le lymphome malin immunoblastique est caractérisé par son évolution rapide et son mauvais pronostic (5, 6, 12). De plus, il se

développe le plus souvent chez des sujets atteints d'une maladie caractérisée par un état hyperimmunitaire telle que polyarthrite chronique évolutive, lupus érythémateux disséminé, maladie de Sjögren, etc. (5, 6, 12, 13). Il est à relever que, dans nos deux cas de syphilis, le lymphome malin est précisément de ce type particulier qui est souvent associé à une perturbation immunitaire antérieure.

Bien que nous n'ayions pas trouvé dans la littérature des exemples d'association de syphilis et de lymphome, plusieurs travaux insistent sur les modifications d'immunité humorale et cellulaire chez des sujets luétiques (14-22). La stimulation in vitro de lymphocytes provenant d'un sujet syphilitique par l'antigène tréponémique aboutit à la transformation blastique de ces cellules en 96 heures (16). Cette transformation blastique est obtenue dans les lymphocytes des sujets avec réaction de Nelson positive, mais le Bordet-Wassermann peut être négatif (14). De plus, la positivité du test de transformation lymphocytaire précède l'apparition d'immunité humorale et ce test reste positif durant plusieurs années après la négativation des tests sérologiques (15, 16).

Dans le cas 1, certains tests sérologiques pour la syphilis sont devenus négatifs en cours d'évolution. Le FTAT (test d'immunofluorescence mettant en évidence des anticorps antitréponémiques) pratiqué lors de la seconde hospitalisation était positif. Un test de transformation lymphocytaire n'a pas été pratiqué mais, d'après des travaux cités ci-dessus (15, 16, 24), on peut présumer qu'il aurait été aussi positif.

Par conséquent, on peut dire que la maladie de Bang qui coïncide avec l'apparition des premières lymphadénopathies, ainsi que l'infection virale que le patient a présentée au cours de la troisième hospitalisation se sont greffées sur un terrain particulier. Par analogie avec le modèle expérimental d'induction du myélome chez la souris BALB/c (23), on peut se demander si les stimulations répétées du système réticulo-endothélial par ces infections et aussi par la syphilis n'ont pas joué de rôle dans la

formation du lymphome. En effet, dans ce modèle expérimental, il semble qu'une prolifération et une extension monoclonale préalables des lymphocytes B seraient nécessaires pour permettre l'induction du myélome (23). Une pareille prolifération de lymphocytes B et de plasmocytes est concevable en cas de syphilis. Comme il est montré par nos études en immunofluorescence, les cellules tumorales ont des IgG de surface (donc des immunoblastes B) et certaines d'entre elles sécrètent des IgG. Beaucoup de cellules sécrétant des IgG sont présentes dans les ganglions avant que le lymphome devienne histologiquement manifeste. Toutefois, en l'absence d'une étude immunologique plus approfondie, cette hypothèse doit encore être accueillie avec réserve.

L'étude des biopsies successives dans le cas 1 suggère l'existence d'une évolution progressive d'une lymphadénite syphilitique en lymphome. En effet, la première biopsie correspond à une lymphadénite nécrosante et granulomateuse avec importante plasmocytose et présence de cellules qualifiées d'immunoblastes. Dans la seconde biopsie, l'image histologique est celle d'une lymphadénopathie angio-immunoblastique (13, 24, 25). La troisième biopsie et l'autopsie montrent un lymphome malin immunoblastique. On sait que, dans certains cas, la lymphadénopathie angio-immunoblastique évolue en lymphome malin (13). Cette maladie, caractérisée par la prolifération des immunoblastes dans un ganglion dont la structure est effacée ainsi que par la prolifération vasculaire et la présence de dépôts anhistes (13, 24), survient en général après une infection particulièrement virale (13, 25). Dans certains cas, la prolifération est polyclonale et une cryoglobulinémie mixte peut s'y associer (25). Certains patients atteints d'une lymphadénopathie angio-immunoblastique guérissent; d'autres, plus rarement, développent un lymphome (13, 24). Exceptionnellement, une infection virale connue et documentée produit l'image histologique de lymphadénopathie angio-immunoblastique (26).

Bien que, dans le cas 2, la phase de lymphadénopathie angio-immunoblastique manque, une hyperplasie folliculaire avec importante plasmocytose

ganglionnaire est visible. L'immunofluorescence montre une expansion cellulaire polyclonale, mais plus de la moitié des cellules sont des IgG; il est donc concevable que cette hyperplasie constitue le terrain particulier sur lequel le lymphome s'est greffé. Répétons que ce cas a également présenté une infection méningée intercurrente concomitante à l'apparition d'un lymphome immunoblastique diagnostiqué au niveau d'un nodule sous-cutané.

On peut donc penser qu'il existe une relation de cause à effet entre les lésions provoquées par l'antigène tréponémique et le développement d'un lymphome immunoblastique. Bien qu'en cas de syphilis, une telle relation n'ait pas été signalée dans la littérature, dans d'autres circonstances, le rôle possible d'une stimulation antigénique répétée dans la transformation maligne d'un clone lymphocytaire a été considérée (23, 25).

En conclusion, nous insisterons sur le fait que le diagnostic différentiel entre une lymphadénopathie syphilitique et un lymphome malin nodulaire se pose très fréquemment. En général, ces ganglions sont non tumoraux mais, exceptionnellement, un lymphome malin peut naître dans ces ganglions stimulés. Dans les deux cas décrits, il s'agit d'un lymphome immunoblastique de comportement très malin qui a causé la mort des patients dans un laps de temps variant de 1 à 1 $\frac{1}{2}$ ans.

RÉSUMÉ

Deux cas de lymphome malin développé chez des sujets atteints d'une syphilis sont rapportés. L'évolution de ces cas a été suivie de près pendant 1 ou 2 ans par des biopsies successives. Les deux cas sont décédés de leur lymphome, et une autopsie a été pratiquée. Dans le premier cas, la biopsie ganglionnaire initiale a mis en évidence une lymphadénite

nécrosante et granulomateuse d'origine syphilitique. Les biopsies ultérieures ont montré d'abord une lymphadénopathie angio-immunoblastique associée à une lymphadénite syphilitique, puis une lymphadénopathie angio-immunoblastique associée à un lymphome malin immunoblastique. A l'autopsie, les lésions syphilitiques éventuelles n'étaient plus reconnaissables, l'ensemble du système lympho-hématopoïétique étant envahi par le lymphome. Dans le second cas, malgré le fait qu'une telle évolution progressive n'a pas pu être objectivée, une hyperplasie lymphoïde particulièrement manifeste a précédé, puis s'est associée au lymphome. A l'autopsie, on a trouvé un lymphome diffus avec atteinte parenchymateuse.

L'exemple de ces deux cas suggère qu'une stimulation antigénique continue, conduisant à une hyperplasie et à une réaction immunologique particulière, peut - dans certaines conditions - constituer un terrain favorable pour le développement d'un lymphome.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bergstrom J.F. et Navin, J.J.
Luetic lymphadenitis : lymphographic manifestations simulating lymphoma.
Radiology 106, 287- 288, 1973.
2. Evans, N.
Lymphadenitis of secondary syphilis.
Arch.Path. 37, 175-179, 1944.
3. Harstock R.J., Halling W. et King F.M.
Luetic lymphadenitis. A clinical and histological study of 20 cases.
Amer.J.Path. 53, 304-314, 1970.
4. Turner D.R.
Lymphadenopathy in secondary syphilis.
J.Path. 104, Px, 1971.
5. Lennert K., Mohri N., Stein H. et Kaiserung E.
The histopathology of malignant lymphoma.
Br.J.Haematol. 31, 193-203, 1975.
6. Lukes R.J. et Collins R.D.
Immunologic characterization of human malignant lymphomas.
Cancer 34, 1488-1503, 1974.
7. Dorfman R.F.
The non-Hodgkin's lymphomas.
IAP Monograph No 16, 262, 1975.
8. Braylan R.C., Jaffe E.S. et Berard C.W.
Malignant lymphomas : current classification and new observations.
Path.Ann. 10, 213, 1975.
9. Brouet J.C., Labaume S. et Weligmann M.
Evaluation of T and B lymphocytes membrane markers in human non-Hodgkin's malignant lymphomas.
Br.J.Cancer 31, suppl. 2, 121, 1975.
10. Bennet M.H., Farrer-Brown G, Henry K. et Jelliffe A.M.
Classification of non-Hodgkin's lymphomas.
Lancet 2, 405, 1974.
11. Rosenberg S.A., Dorfmann R.F. et Kaplan H.S.
A summary of the results of a review of 405 patients with non-Hodgkin's lymphoma at Standford University.
Br.J.Cancer 31, suppl. 2, 168, 1975.
12. Kapanci Y. et Widgren S.
Classification des lymphomes malins.
Méd.Hyg. 34, 1657-1660, 1976.

13. Lukes R.J. et Tindle B.H.
Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease.
N.E.J.Med. 292, 1-8, 1975.
14. Chieregato G.C. et Faldarni G.
La stimulation lymphocytaire in vitro en divers stades de la syphilis.
XIIIe Congrès international de Dermatologie, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 410-411, 1968.
15. Beurey J., Weber M., Janot C. et Grandidier M.
L'allergie au cours de la syphilis. Intérêt du test de transformation lymphoblastique.
Ann.Dermatol.Syphiligraphie 98, 536-538, 1971.
16. Janot C., Grandidier M., Pupil P. et Thomas J.L.
Le test de transformation lymphoblastique au cours de syphilis.
Presse méd. 79, 1901-1904, 1971.
17. Badanoiu A., Gaurilesco M., Nicolau G. et Circiumaresco T.
Lymphoblastogenèse immunoallergique et antigène tréponémique in vitro dans la syphilis.
Arch.roum.Path.exp.Microbiol. 28, 419-427, 1969.
18. Mezzadra G., Sapuppo A., Lazzaro C. et Buzzoni.
The "in vitro" lymphocyte blast transformation and syphilis.
Arch.belges Dermatol.Syphiligraphie 25, 385-388, 1969.
19. Basset A.
Study of cellular immune reactivity in syphilis using the in vitro lymphocyte blastic transformation test.
Cahiers Méd. 13, 401-406, 1972.
20. Tramier G., Latourelle P. et Ranque J.
Le test de transformation lymphoblastique en syphiligraphie.
Bull.Soc.fr.Dermatol.Syphiligraphie 79, 535-539, 1972.
21. Badanoiu A. et Tardieu J.C.
Investigation of the cellular immunoreaction in syphilis by the lymphocyte transformation test (LTT) in vitro.
Münchener med. Wschr. 114, 1173-1178, 1972.
22. Brun R.
La sérologie de la syphilis et son interprétation clinique.
Praxis 59, 233-237, 1970.
23. Salmon S. et Seligmann M.
B cell neoplasia in man.
Lancet 2, 1230-1233, 1974.
24. Frizzera G., Moran E.M. et Rappaport H.
Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course.
Amer.J.Med. 59, 803-818, 1975.

25. Schultz D.R. et Yunis A.A.
Immunoblastic lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia.
N.E.J.Med. 2, 8-12, 1975.
26. Harstock R.J.
Post vaccinal lymphadenitis : Hyperplasia of lymphoid tissue that
stimulates malignant lymphoma.
Cancer 21, 632-649, 1968.

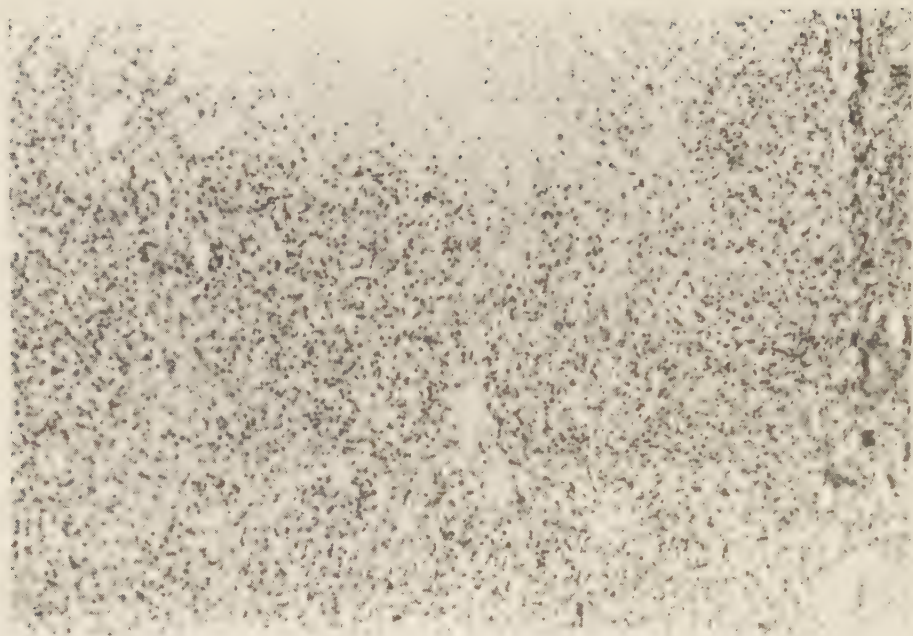


Fig 1 T 7884/75

BIOPSIE GANGLIONNAIRE SUS CLAVICULAIRE

Lymphadénite nécrosante.

Foyer de nécrose en bordure duquel il y a prolifération histiocytaire.

Prolifération vasculaire et dépôt de matériel anhisté (parafine HE 30 x).

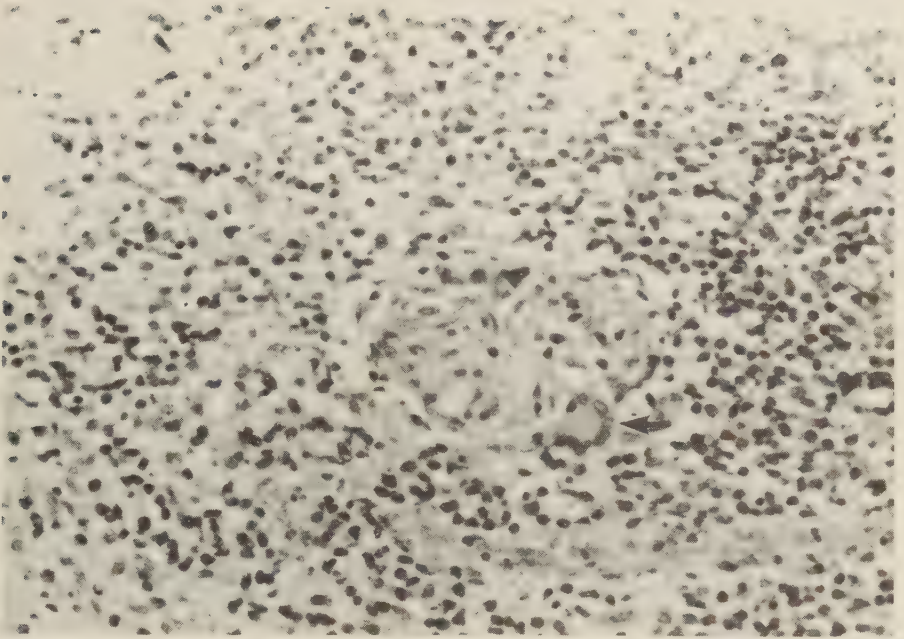


Fig 2 T 7884/75 Parafine HE
BIOPSIE GANGLION SUS CLAVICULAIRE

Lymphadénite nécrosante et granulomateuse avec cellules géantes
(flèche démontre une cellule géante). (Parafine HE 75 x).

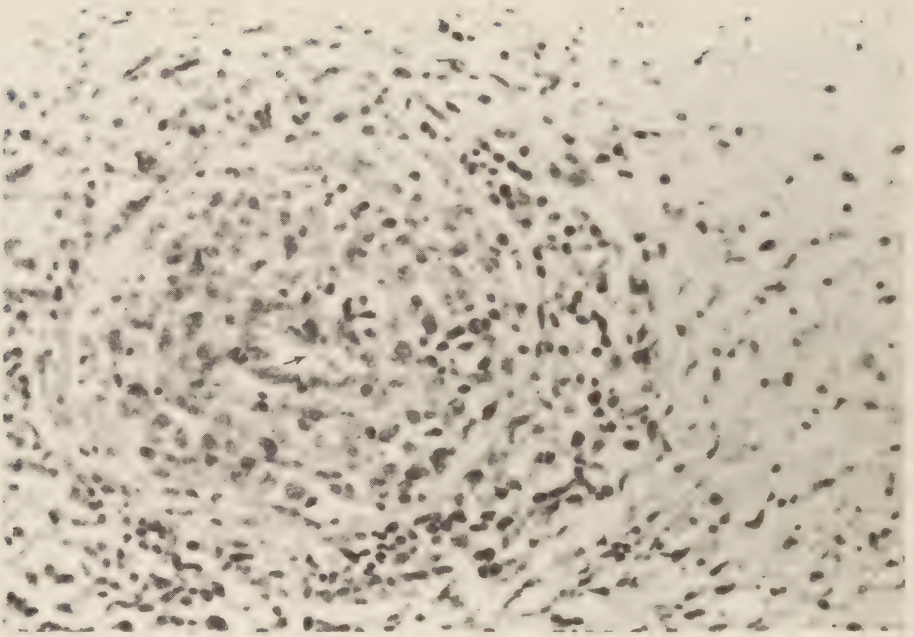


Fig 3 T 7884/75 Parafine
BIOPSIE GANGLION SUS CLAVICULAIRE

Vasculite nécrosante avec oblitération subtotale de la lumière (flèche). (Parafine HE 189 x).

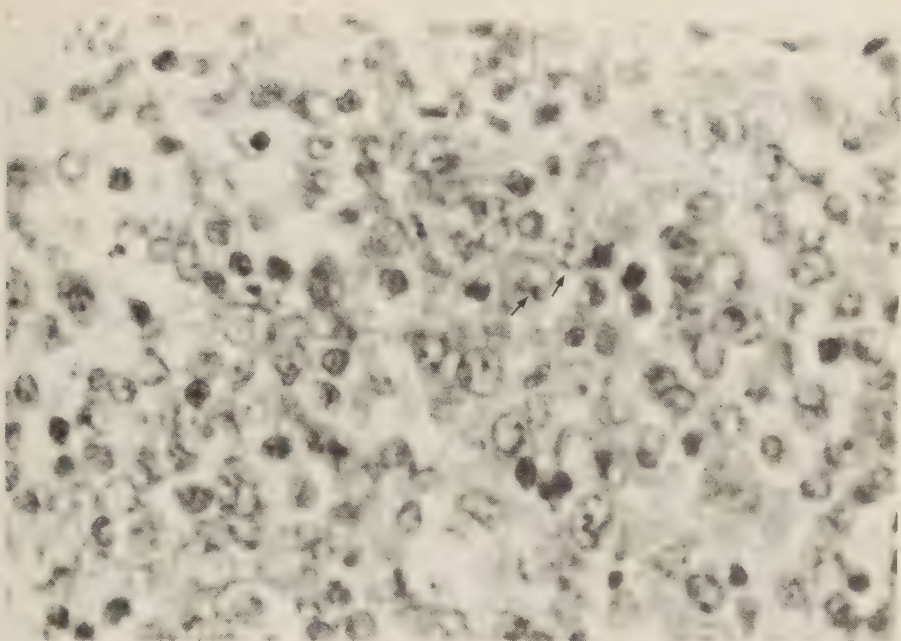


Fig 4 T 10478/75

BIOPSIE D'UN GANGLION LATERO CERVICAL

Ce ganglion est essentiellement constitué par des immunoblastes qui sont des cellules volumineuses, noyau rond, nucléole bien visible, substance chromatinienne claire et cytoplasme basophile.

Entre ces éléments, il y a quelques formes intermédiaires (des lymphocytes à noyau échancré (flèche) et à noyau clivé (flèche)). (parafine Giemsa 480 x).



Fig 5 T 13.006/75

BIOPSIE D'UN GANGLION LATERO CERVICAL

Petit foyer de dépassement capsulaire et invasion péri-ganglionnaire dans le tissu adipeux (parafine HE 30 x).

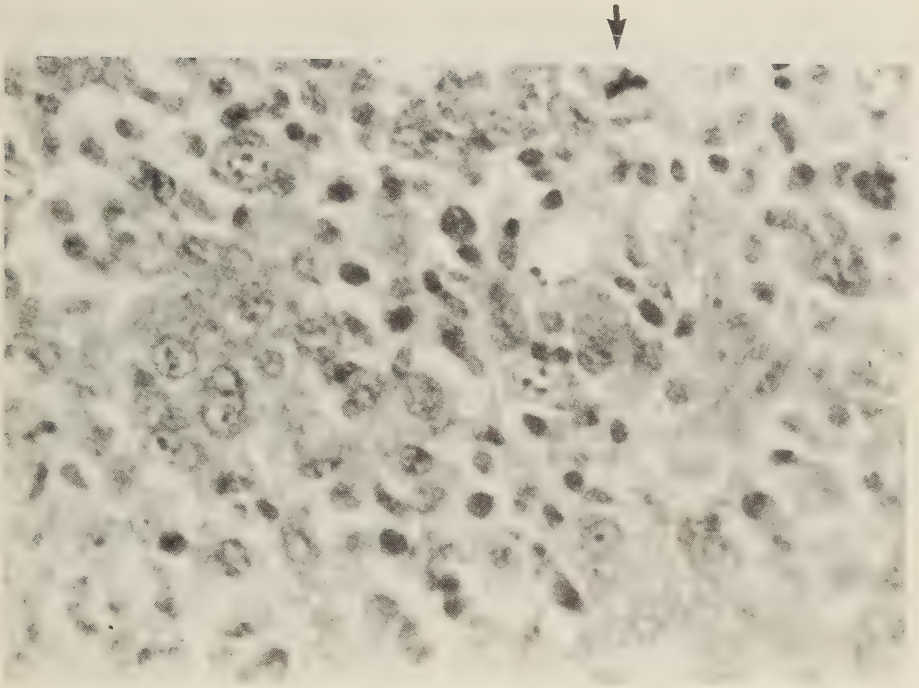


Fig 6 T 13.006/75

BIOPSIE D'UN GANGLION LATERO-CERVICAL

Montre une lymphadénopathie angio-immunoblastique évoluant en sarcome immunoblastique - présence d'immunoblastes malins, atypie cellulaire avec des mitoses (flèche). (parafine Giemsa 480 x).

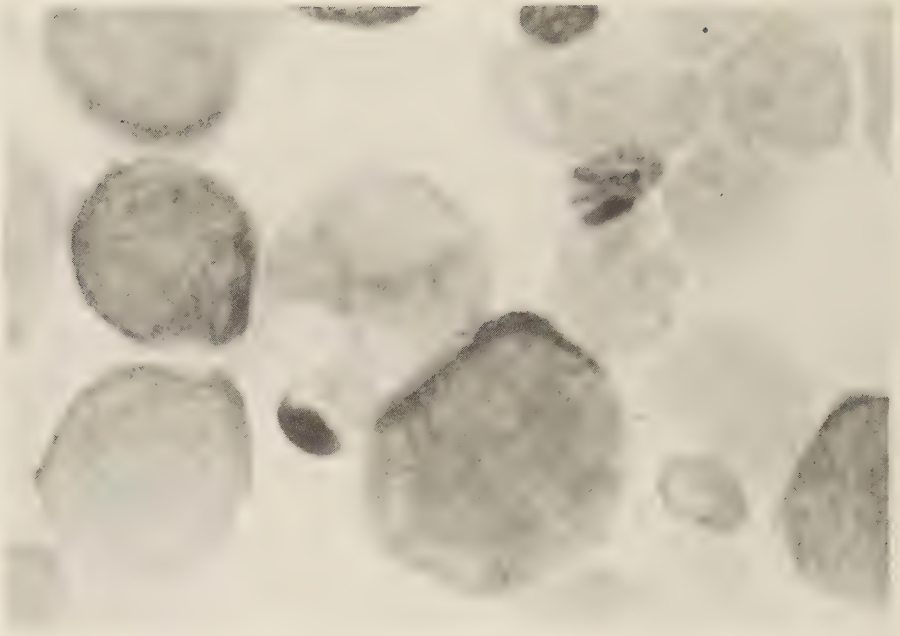


Fig 7 T 13.006/75

EMPREINTE GANGLIONNAIRE

Présence de cellules blastiques qualifiées d'immunoblastes
(Giemsa 1200 x).

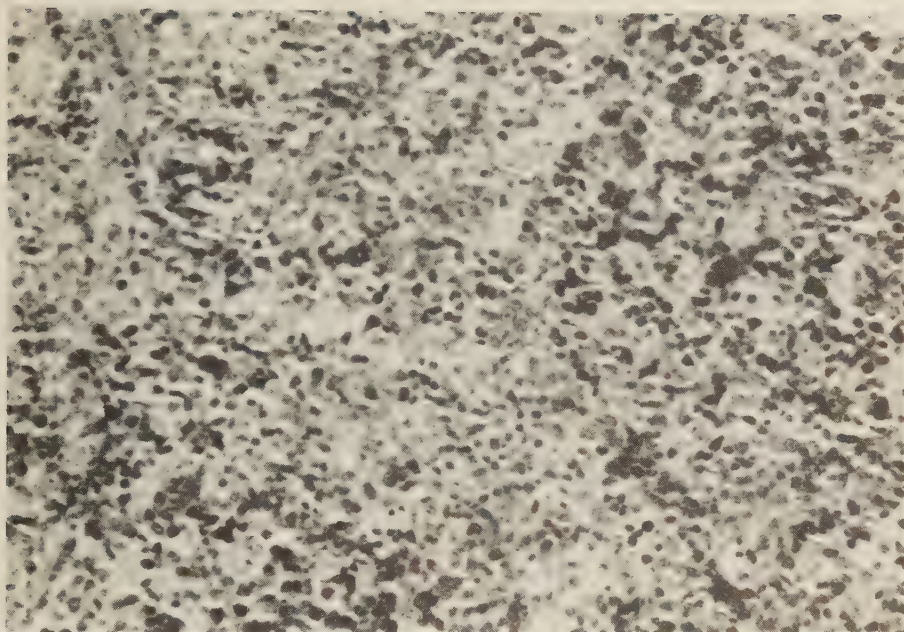
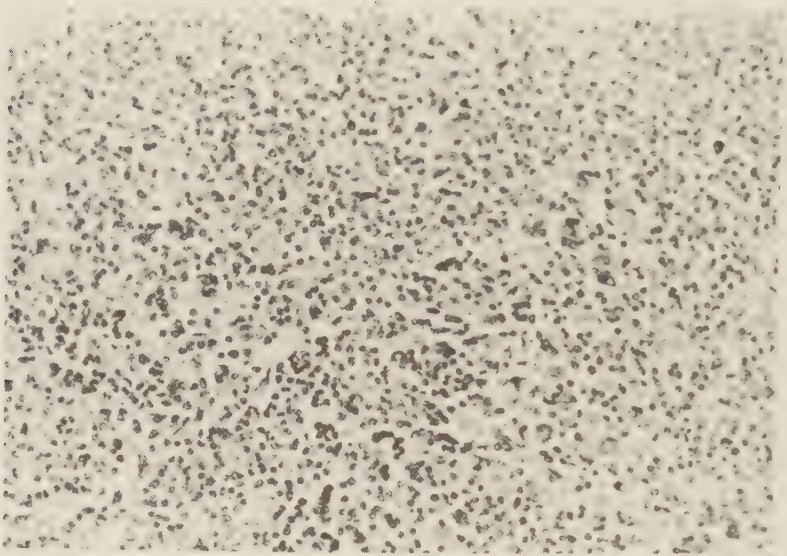


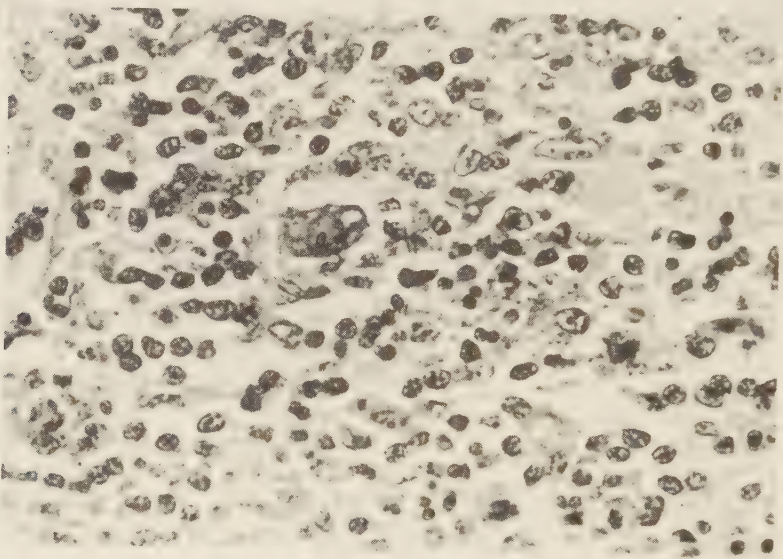
Fig 8 T 3691/76

BIOPSIE D'UN NODULE SOUS-CUTANE

Envahissement par des immunoblastes (parafine Giemsa 189 x).



a



b

Fig 9 T 5590/76 Parafine Giemsa.

BIOPSIE D'UN NODULE SOUS-CUTANE

La structure ganglionnaire est effacée, comprenant des cellules lymphoïdes malignes, à noyaux irréguliers, nucléole volumineux, parfois en gouttes, cytoplasme basophile. Ces cellules ressemblent parfois aux cellules de Sternberg (parafine Giemsa, a = 189 x et b = 480 x).

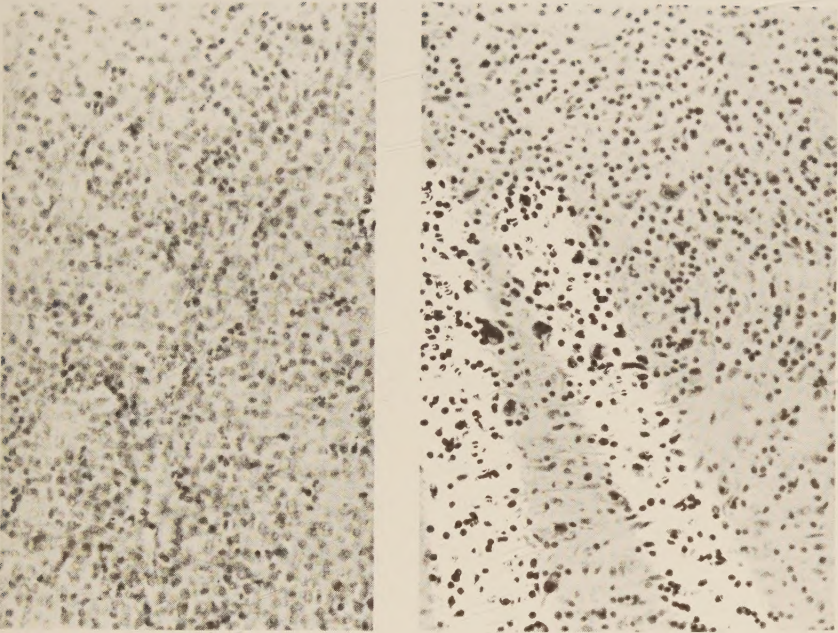


Fig 10 a = T.5590/76
 b = A. 277/77

BIOPSIE D'UN NODULE SOUS-CUTANE

- a) AVANT TRAITEMENT : image identique à la biopsie du T 5590/76.
- b) APRES TRAITEMENT : il y a une déplétion cellulaire à prédominance lymphocytaire. Présence de cellules lymphoïdes malignes à noyau irrégulier, à cytoplasme basophile, à nucléoles volumineux, parfois en goutte, description compatible avec des immunoblastes.
(Parafine HE 75 x).

